

**German Offenlegungsschrift DE 41 14 908 A1**

Dialysis solution for dialysis treatment, concentrate and apparatus for dialysis treatment

The invention relates to a dialysis solution for a novel dialysis method. The dialysis solution is calcium-free and uses sodium citrate as buffer. The invention further includes a novel apparatus for dialysis treatment in which calcium is supplied by a pump 6 to the blood circulation downstream of the dialysis cell 3.

Description

The invention relates to a novel method for dialysis treatment and relates in particular to a calcium-free, citrate-containing dialysate solution, to a concentrate for the preparation thereof and to an apparatus for use thereof.

Heparin has been employed for about 30 years for anticoagulation in dialysis treatments. This entails the heparin being supplied by infusion via a pump to the blood on the inlet side of the dialysis cell (= membrane filter). Heparin has the property of inhibiting, concentration-dependently, by complexation with antithrombin III, the formation of fibrin and thus the coagulation of blood. A disadvantage of this method is that the coagulation of blood is inhibited not only in the extracorporeal circulation but in the whole body, so that there is an increase in the tendency to bleeding of internal organs (e.g. stomach) or from surgical wounds. Owing to the slow breakdown in the liver (half-life 70 min in healthy people), the effect persists after completion of the haemodialysis.

Attempts have been made to reduce the disadvantages arising on use of heparin through the use of low molecular weight heparin, which is said to cause fewer bleeding complications because the thrombin inhibition is less. However, this product is more costly, and the benefits over unfractionated heparin have not as yet been verified.

Attempts have further been made, by regional administration of protamine chloride (sulphate) immediately before the blood re-enters the patient's circulation, to abolish the effect of heparin; however, this concept of regional anticoagulation has not proved practical as a result of the later onset of renewed anticoagulation due to dissociation of the heparin-protamine complex (Barthels/Poliwoda, Gerinnungsanalysen, pp. 108-109, Stgt., 1987). The use of prostacyclines is at best in the experimental stage and is associated with side effects on the circulatory system; a medicament of this type is not authorized for this purpose.

It is also known that trisodium citrate is employed as anticoagulant substance, e.g. for stored blood. The effect is based on the binding of  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Mg}^{2+}$  ions, which are therefore no longer available for the coagulation cascade to proceed. Morita et al. (The American Journal of Medical Science, July 1961, Vol. 242, pp. 72/32-83/43) carried out trials on the use of trisodium citrate for dialysis treatment. This entails supplying the trisodium citrate as anticoagulant substance by infusion into the blood immediately upstream of the filter. However, infusion of trisodium citrate results in an

- overloading of the blood with sodium ions, which may result in dangerous shifts in the osmolarity and development of high blood pressure. This method was re-examined in 1983 by Pinnick et al. (NEJM, 1983, Vol. 308, pp. 258-263). However, the disadvantage which appeared in this case was that the  
5 biotransformation of 1 mmol of citrate to 3 mmol of bicarbonate may result in life-threatening metabolic alkaloses (Silverstein et al., ASAIO Trans, 1989, Vol. 35, pp. 22-25), so that the advice given is not to use trisodium citrate in the form of a solution.
- 10 The present invention is based on the object of eliminating the disadvantages described above which occur on use of heparin or trisodium citrate as infusion solution.
- 15 This object is achieved with a dialysis solution according to Claim 1. Advantageous embodiments, a concentrate used for preparing the dialysis solution according to the invention, and an apparatus suitable for the novel citrate-buffered dialysis method are indicated in the dependent claims.
- 20 The advantages achieved with the invention are now that citrate ions are supplied by means of diffusion from the calcium-free citrate-containing dialysis solution to the blood, whereby the anticoagulant effect of the citrate ions occurs in the membrane filter; the citrate supplied to the blood is broken down in the body through the citrate cycle (also called Krebs cycle).
- 25 A possible "citrate intoxication" by a deficiency of free ionized calcium is avoided in the method according to the invention by continuously adding calcium ions by means of a pump downstream of the filter (the dialysis cell) in which the diffusion takes place.
- 30 An advantageous embodiment of the invention is described in detail below.

In the citrate-buffered dialysis, sodium citrate is used instead of sodium acetate or bicarbonate as buffer. The citrate can be referred to as a biological buffer which is at least equivalent to acetate. Biotransformation is extensive and takes place in the  
35 citrate cycle.

The concentration of citrate ions in the dialysis solution is between 5 to 55 mmol/l, and that of sodium ions is between 0130 to 165 mmol/l.

The ratio of the citrate ion concentration and the sodium ion concentration in the dialysis solution according to the invention is between 1:33 (= 5:165) and 1:3 (= 55:165). Normally, dialysis centres are supplied not with the dialysis solution but with a concentrate which is diluted with water for use. The concentrate to be used  
5 according to the invention thus comprises citrate and sodium as soluble salts with a citrate:sodium ion concentration ratio between about 1:33 and 1:3.

The figure shows a diagrammatic representation of the apparatus according to the invention, whose mode of action is described by means of the following exemplary  
10 embodiment.

Dialysis solution 1 is pumped by a pump 9 through a degassing apparatus 10 and then through the dialysis cell 3 with a flow rate of about 500 ml/min with the direction of flow indicated by the arrow 11. A filter membrane 4 is present in the dialysis cell 3  
15 and is contacted by the fluid 5 to be purified, i.e. the blood. The blood 5 is pumped by pump 8 in the opposite direction indicated by arrow 12 through the dialysis cell 3, usually at a rate of 200 ml/min. A degassing apparatus 13 is disposed in the blood circulation downstream of the dialysis cell 3.

20 In the dialysis cell there is exchange of the metabolic products and setting up of the ion equilibrium between the dialysis buffer and the blood by means of diffusion along a concentration gradient. The citrate ions which have thus diffused into the blood then bind the free  $\text{Ca}^{2+}$  ions which are still present and thus prevent coagulation of the blood.

25 The risk of "citrate intoxication" by a fall in the plasma level of free ionized  $\text{Ca}^{2+}$  is avoided by disposing downstream of the dialysis cell a pump 6 with which  $\text{Ca}^{2+}$  and, where appropriate,  $\text{Mg}^{2+}$  ions are metered into the blood for replacement. The addition of  $\text{Ca}^{2+}$  ions is between 10-30 mmol/h. The dialysate pump 9 and the  
30 calcium pump 6 must be connected together mechanically or electrically by a control line 7 in such a manner that only simultaneous operation of both pumps is possible, and an alarm occurs if a pump stops and simultaneously leads to inactivation of the other pump. Flow gauges 16 are disposed in the blood circulation and in the dialysate solution path. The used dialysate solution is drawn off through a drain pipe 17.

Claims

1. Dialysis solution for dialysis treatment with artificial kidneys, characterized in that the dialysis solution comprises at most 0.2 mmol/l calcium and between about 5 and about 55 mmol/l citrate ions and between about 130 and about 165 mmol/l sodium ions.  
5
2. Dialysis solution according to Claim 1, characterized in that the citrate ion concentration is preferably between 10 and 20 mmol/l.  
10
3. Dialysis solution according to Claim 1 or 2, characterized in that the solution comprises 4.68 g/l NaCl, 5.88 g/l sodium citrate and 0.15 g/l KCl.  
15
4. Dialysis solution according to Claim 1 or 2, characterized in that the solution comprises 14.12 g/l sodium citrate and 0.31 g/l KCl.  
15
5. Dialysis solution according to Claim 1, characterized in that the solution has the following ionic composition:  
20

Na <sup>+</sup>	140 mmol/l
K <sup>+</sup>	2 mmol/l
Citrate <sup>3-</sup>	20 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	82 mmol/l
6. Dialysis solution according to Claim 1, in particular for use in a treatment with slow dialysate flows of about 15-30 ml/min, characterized in that the solution has the following ionic composition:  
25

Na <sup>+</sup>	144 mmol/l
K <sup>+</sup>	4 mmol/l
Citrate <sup>3-</sup>	48 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	4 mmol/l
7. Concentrate for preparing a dialysis solution according to Claim 1 to 4, characterized in that the ratio of the citrate content to the sodium content is between about 1:33 and about 1:3, the contents being measured in mmol.  
35
8. Apparatus for dialysis treatment with artificial kidneys having a dialysis cell (3), a delivery pump (8) for the patient's blood and having a delivery pump (9)

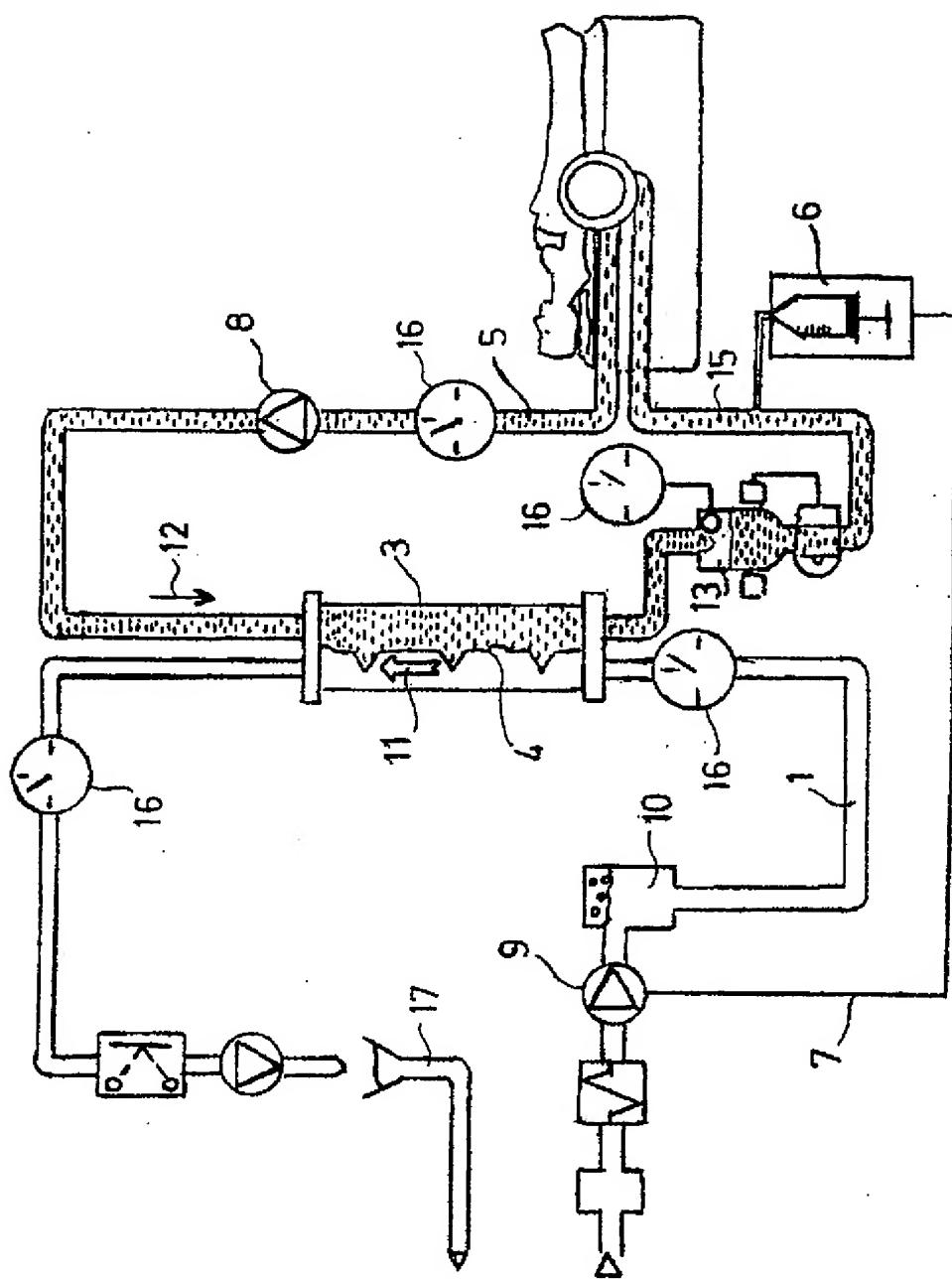
for the dialysate solution, characterized in that a metering pump (6) is disposed on the line (15) for blood recycling downstream of the dialysis cell (3) and supplies  $\text{Ca}^{2+}$  and/or  $\text{Mg}^{2+}$  ions to the patient's blood from a storage container.

5

9. Apparatus according to Claim 8, characterized in that the delivery pump (9) for the dialysate solution and the metering pump (6) are coupled together mechanically or electrically via a control line (7) in such a way that only the simultaneous operation thereof is possible.

10

10. Apparatus according to Claim 8, characterized in that the delivery pump (9) and the metering pump (6) are provided with a stoppage alarm indicator.



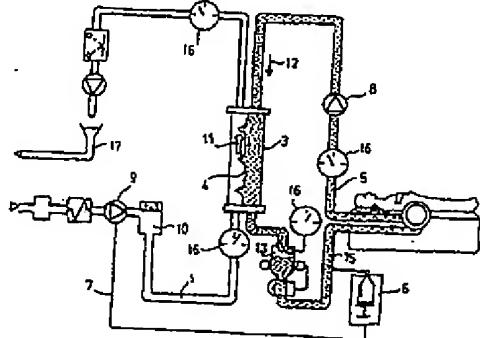
(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLANDDEUTSCHES  
PATENTAMT(12) Offenlegungsschrift  
(10) DE 41 14 908 A 1(51) Int. Cl. 5:  
A 61 K 31/19  
A 61 M 1/14(21) Aktenzeichen: P 41 14 908.4  
(22) Anmeldetag: 7. 5. 91  
(23) Offenlegungstag: 12. 11. 92

DE 41 14 908 A 1

(71) Anmelder:  
Sodemann, Klaus, Dr.med., 8056 Heusenstamm, DE(72) Erfinder:  
gleich Anmelder(74) Vertreter:  
Mitscherlich, H., Dipl.-Ing.; Körber, W., Dipl.-Ing.  
Dr.rer.nat.; Schmidt-Evers, J., Dipl.-Ing.; Meizer, W.,  
Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte; Schulz, R., Dipl.-Phys.  
Dr.rer.nat., Pat.- u. Rechtsanw., 8000 München

(52) Dialyselösung zur Dialysebehandlung, Konzentrat und Vorrichtung zur Dialysebehandlung

(57) Die Erfindung betrifft eine Dialyselösung für ein neuartiges Dialysierverfahren. Die Dialyselösung ist calciumfrei und benutzt Natriumolrat als Puffer. Die Erfindung umfaßt weiterhin eine neue Vorrichtung zur Dialysebehandlung, bei der dem Blutkreislauf hinter der Dialysezelle 3 mit einer Pumpe 6 Calcium zugeführt wird.



DE 41 14 908 A 1

1  
Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Dialysebehandlung und bezieht sich insbesondere auf eine calciumfreie, citrathaltige Dialysatlösung, ein Konzentrat zu deren Herstellung und eine Vorrichtung zu deren Anwendung.

Seit ungefähr 30 Jahren wird Heparin zur Gerinnungshemmung bei Dialysebehandlungen eingesetzt. Dabei wird das Heparin mittels Infusion über eine Pumpe dem Blut auf der Eingangsseite der Dialysierzelle (= Membranfilter) zugeführt. Heparin hat die Eigenschaft, durch Komplexbildung mit Antithrombin III konzentrationsabhängig die Fibrinbildung und dadurch die Blutgerinnung zu hemmen. Nachteilig ist an diesem Verfahren, daß die Blutgerinnung nicht nur im extrakorporalen Kreislauf gehemmt wird, sondern im gesamten Organismus, so daß sich die Blutungsbereitschaft an inneren Organen (z. B. Magen) oder aus Operationswunden erhöht. Infolge des langsamsten Abbaus in der Leber (Halbwertszeit von 70 min. bei Gesunden) besteht die Wirkung auch nach Beendigung der Hämodialyse.

Es wurde versucht, die Nachteile, die bei der Verwendung von Heparin auftreten, durch die Verwendung von niedermolekularem Heparin, das weniger Blutungskomplikationen aufgrund der geringeren Thrombinhemmung verursachen soll, zu vermindern. Dieses Präparat ist allerdings teurer, und der Nutzen gegenüber unfractioniertem Heparin ist bislang nicht gesichert.

Des weiteren wurde versucht, durch regionale Zugabe von Protaminchlorid (-sulfat) unmittelbar vor Wiedereintritt des Blutes in den Patientenkreislauf den Heparineffekt aufzuheben; dieses Konzept der regionalen Antikoagulation hat sich jedoch infolge später einsetzender erneuter Gerinnungshemmung durch Dissoziation des Heparin-Protamin-Komplexes (Barthels/Poliwoda, Gerinnungsanalysen, S. 108 – 109, Stuttgart, 1987) in der Praxis nicht bewährt. Die Verwendung von Prostacyclinen befindet sich allenfalls im Experimentalstadium und ist mit Nebenwirkungen auf das Kreislaufsystem verbunden; ein derartiges Medikament ist für diesen Zweck nicht zugelassen.

Es ist auch bekannt, daß Trinatriumcitrat als gerinnungshemmende Substanz z. B. bei Blutkonserven eingesetzt wird. Der Effekt beruht auf der Bindung von  $\text{Ca}^{2+}$ - und  $\text{Mg}^{2+}$ -Ionen, die dadurch dem Ablauf der Gerinnungskaskade nicht mehr zur Verfügung stehen. Von Morita et al. (The American Journal of Medical Science, Juli 1961, Bd. 242, S. 72/32 – 83/43) sind Versuche unternommen worden, Trinatriumcitrat zur Dialysebehandlung einzusetzen. Dabei wurde das Trinatriumcitrat durch Infusion ins Blut unmittelbar vor dem Filter als gerinnungshemmende Substanz zugeführt. Durch die Infusion von Trinatriumcitrat kommt es aber zu einer Überladung des Blutes mit Natriumionen, die gefährliche Verschiebungen der Osmolarität und Entwicklung von hohem Blutdruck zur Folge haben kann. Erneut wurde dieses Verfahren 1983 von Pinnick et al. (NEJM, 1983, Bd. 308, S. 258 – 263) aufgegriffen. Als Nachteil erwies sich hierbei jedoch, daß es infolge der Verstoffwechselung von 1 mMol Citrat zu 3 mMol Bikarbonat zu lebensbedrohlichen metabolischen Alkalosen kam (Silverstein et al., ASAIO Trans, 1989, Bd. 35, S. 22 – 25), so daß von einer Anwendung von Trinatriumcitrat in Form einer Infusion abgeraten wird.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die oben beschriebenen Nachteile, die bei der Verwendung von Heparin bzw. Trinatriumcitrat als In-

2  
fusionslösung auftreten, zu beheben.

Diese Aufgabe wird mit einer Dialyselösung nach dem Patentanspruch 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen, ein zur Herstellung der erfundungsgemäßen Dialyselösung dienendes Konzentrat und eine für das neue citratgepufferte Dialyseverfahren geeignete Vorrichtung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die mit der Erfindung erzielten Vorteile liegen nun darin, daß Citrationen mittels Diffusion aus der calciumfreien citrathaltigen Dialyselösung dem Blut zugeführt werden, wodurch im Membranfilter die gerinnungshemmende Wirkung der Citrationen eintritt; das dem Blut zugeführte Citrat wird über den Citratzyklus (auch Krebs-Zyklus genannt) im Körper abgebaut.

Eine mögliche "Citratintoxikation" durch Mangel an freiem ionisiertem Calcium wird bei dem erfundungsgemäßen Verfahren dadurch vermieden, daß nach dem Filter (der Dialysierzelle), in dem die Diffusion stattfindet, Calciumionen mittels einer Pumpe kontinuierlich zugegeben werden.

Eine vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung wird im folgenden näher beschrieben.

Bei der citratgepufferten Dialyse wird Natriumcitrat anstelle von Natriumacetat bzw. -bikarbonat als Puffer verwendet. Das Citrat kann im Vergleich zu Acetat als mindestens gleichwertiger biologischer Puffer bezeichnet werden. Die Verstoffwechselung ist hoch und erfolgt im Citratzyklus.

Die Konzentration an Citrationen in der Dialyselösung liegt zwischen 5 bis 55 mMol/l, die der Natriumionen zwischen 0,130 bis 1,65 mMol/l.

In der erfundungsgemäßen Dialyselösung liegt das Verhältnis der Citrationenkonzentration und der Natriumionenkonzentration zwischen 1:33 (~ 5:165) und 1:3 (~ 55:165). Üblicherweise wird den Dialysezentren nicht die Dialyselösung angeliefert, sondern ein Konzentrat, das für die Anwendung mit Wasser verdünnt wird. Das nach der Erfindung zu verwendende Konzentrat enthält also Citrat und Natrium als lösliche Salze mit einem Ionenkonzentrationsverhältnis Citrat : Natrium zwischen etwa 1:33 und 1:3.

Die Figur zeigt eine schematische Darstellung der erfundungsgemäßen Vorrichtung, deren Wirkungsweise anhand des folgenden Ausführungsbeispiels beschrieben wird.

Die Dialyselösung 1 wird von einer Pumpe 9 durch eine Entgasungsvorrichtung 10 und dann durch durch die Dialysierzelle 3 mit einer Fließgeschwindigkeit von ca. 500 ml/min mit der durch den Pfeil 11 angedeuteten Strömungsrichtung gepumpt. In der Dialysierzelle 3 befindet sich eine Filtermembran 4, mit der die zu reinigende Flüssigkeit 5, d. h. das Blut, in Kontakt gebracht wird. Das Blut 5 wird mit der Pumpe 8 in der durch den Pfeil 12 angedeuteten Gegenrichtung durch die Dialysierzelle 3 gepumpt, meist mit einer Geschwindigkeit von 200 ml/min. Im Blutkreislauf ist hinter der Dialysierzelle 3 eine Entgasungsvorrichtung 13 angeordnet.

In der Dialysierzelle findet der Austausch der Stoffwechselprodukte und die Einstellung des Ionengleichgewichts zwischen dem Dialysepuffer und dem Blut mittels Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten statt. Die so in das Blut diffundierten Citrationen binden nun die noch vorhandenen freien  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und verhindern so die Blutgerinnung.

Die Gefahr einer "Citratintoxikation" durch Absfall der Plasmaspiegel des freien ionisierten  $\text{Ca}^{2+}$  wird dadurch vermieden, daß hinter der Dialysierzelle eine Pumpe 6 angeordnet ist, mit der  $\text{Ca}^{2+}$ - und gegebenen-

3

falls  $Mg^{2+}$ -Ionen dem Blut dosiert wieder zugeführt werden. Die Zugabe der  $Ca^{2+}$ -Ionen liegt zwischen 10–30 mMol/l. Die Dialysatpumpe 9 und die Calcium-Pumpe 6 müssen mechanisch oder elektrisch über eine Steuerleitung 7 in der Weise miteinander verbunden sein, daß beide Pumpen nur gleichzeitig arbeiten können bzw. ein Alarm bei Stillstand einer Pumpe eintritt, der gleichzeitig zur Inaktivierung der anderen Pumpe führt. Im Blutkreislauf und im Weg der Dialysatlösung sind Strömungsmeßgeräte 16 angeordnet. Die verbrauchte Dialysatlösung wird mit einem Ablaufröhr 17 abgezogen.

## Patentansprüche

1. Dialyselösung zur Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialyselösung höchstens 0,2 mMol/l Calcium und zwischen etwa 5 und etwa 55 mMol/l Citrat-Ionen und zwischen etwa 130 und etwa 165 mMol/l Natrium-Ionen enthält.
2. Dialyselösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Citrat-Ionenkonzentration vorzugsweise zwischen 10 und 20 mMol/l beträgt.
3. Dialyselösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung 4,68 g/l NaCl, 5,88 g/l Natriumcitrat und 0,15 g/l KCl enthält.
4. Dialyselösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung 14,12 g/l Natriumcitrat und 0,31 g/l KCl enthält.
5. Dialyselösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung folgende Ionenzusammensetzung aufweist:

$Na^+$	140 mMol/l
$K^+$	2 mMol/l
Citrat $^{3-}$	20 mMol/l
$Cl^-$	82 mMol/l

4

6. Dialyselösung nach Anspruch 1, insbesondere zur Verwendung bei einer Behandlung mit langsamem Dialysatflüssen von etwa 15–30 ml/min, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung folgende Ionenzusammensetzung aufweist:

$Na^+$	144 mMol/l
$K^+$	4 mMol/l
Citrat $^{3-}$	48 mMol/l
$Cl^-$	4 mMol/l

7. Konzentrat zur Herstellung einer Dialyselösung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis des Citrat-Anteils zum Natrium-Anteil zwischen etwa 1:33 und etwa 1:3 beträgt, wobei die Anteile in mMol gemessen werden.

8. Vorrichtung zur Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren mit einer Dialysierzelle (3), einer Förderpumpe (8) für das Patientenblut und mit einer Förderpumpe (9) für die Dialysatlösung, dadurch gekennzeichnet, daß an der Leitung (15) zur Blutrückführung nach der Dialysierzelle (3) eine Dosierrpumpe (6) angeordnet ist, die aus einem Vorratsbehälter  $Ca^{2+}$ - und/oder  $Mg^{2+}$ -Ionen dem Patientenblut zuführt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Förderpumpe (9) für die Dialysatlösung und die Dosierrpumpe (6) mechanisch oder elektrisch über eine Steuerleitung (7) so miteinander verkoppelt sind, daß sie nur gleichzeitig arbeiten können.

10. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Förderpumpe (9) und die Dosierrpumpe (6) mit einem Stillstands-Alarmgeber versehen sind.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

50

55

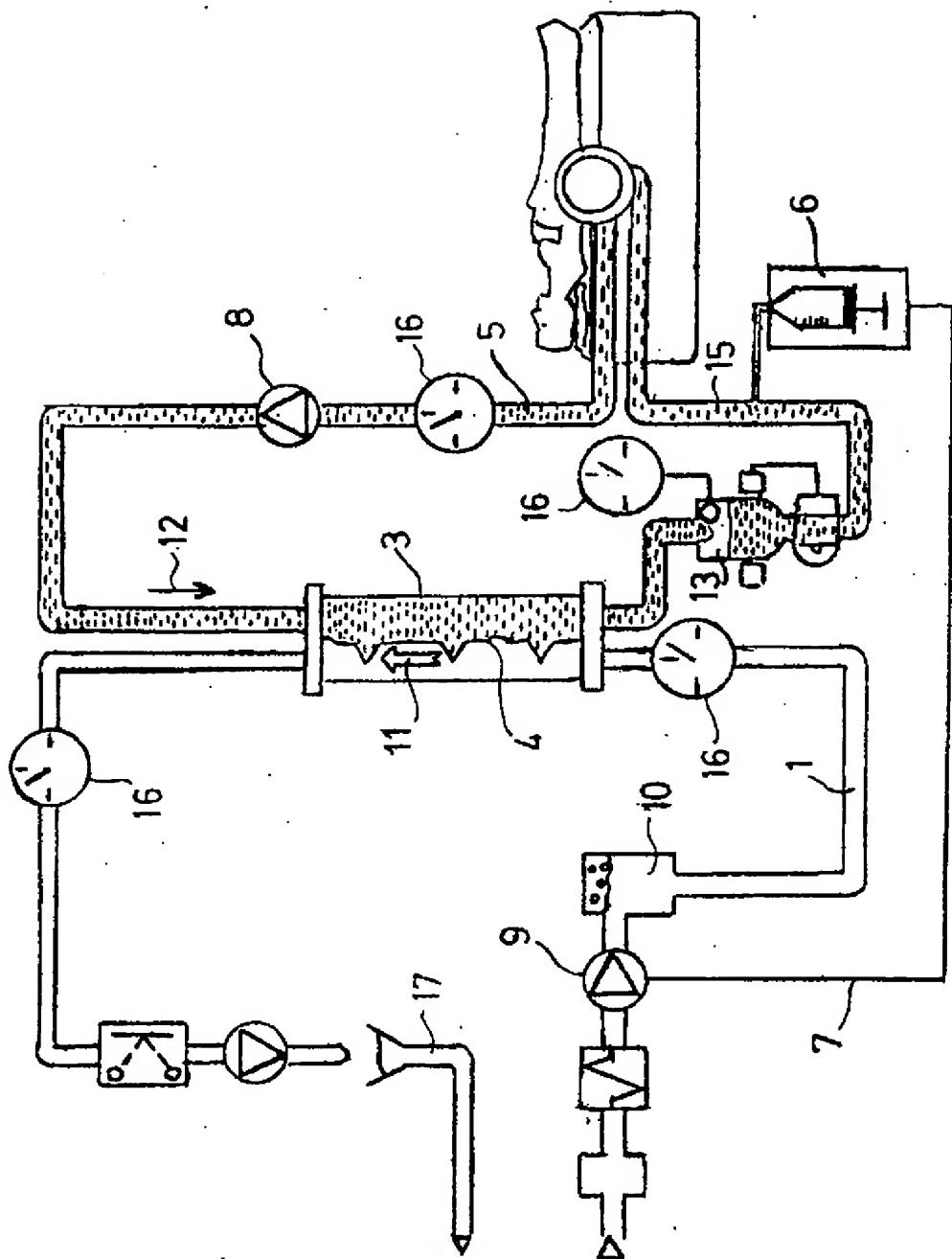
60

65

ZEICHNUNGEN SEITE 1

Nummer:  
Int. Cl. 5:  
Offenlegungstag:

DE 41 14 908 A1  
A 81 K 31/19  
12. November 1992



208 046/152